

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

(19)日本国特許庁 (JP)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号  
特開2000-33259  
(P2000-33259A)

(43)公開日 平成12年2月2日(2000.2.2)

(51)Int.CL'	識別記号	F I	マーク'(参考)
B 01 J 13/10		B 01 J 13/02	G 4 B 0 4 8
A 23 P 1/04		A 23 P 1/04	4 C 0 7 6
A 61 J 3/07		A 61 J 3/07	M 4 G 0 0 5
A 61 K 9/50		A 61 K 9/50	H

審査請求 未請求 請求項の数19 OL (全 10 回)

(21)出願番号 特願平10-201757

(22)出願日 平成10年7月16日(1998.7.16)

(71)出願人 000001926  
塩野義製薬株式会社  
大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号

(72)発明者 地盤本 博章  
大阪府四条畷市田原町8-8-6

(72)発明者 中村 ひろ子  
兵庫県神戸市東灘区本山北町1-12-18

(72)発明者 長田 俊治  
兵庫県芦屋市浜風町6-11-4

(74)代理人 100108970  
弁理士 山内 美晃

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 マイクロカプセルの製造方法

## (57)【要約】

【課題】有機溶媒を使用しないマイクロカプセルの製造方法を提供する。

【解決手段】特定のセルロース類の水溶液と特定のコポリマーの水溶液を複合させ相分離することにより、ゼラチンを使用しない新規な複合コアセルベーション系が見出されるとともに有機溶媒を全く使用しないで、マイクロカプセルを製造できる。

(2)

特開2000-33259

1

2

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】セルロース類の水溶液とコポリマーの水溶液を混合させて生じる相分離によるマイクロカプセルの製造方法。

【請求項2】互いに相溶しないセルロース類とコポリマーについてそれぞれの水溶液を混合させることを特徴とするマイクロカプセルの製造方法。

【請求項3】セルロース類の水溶液とコポリマーの水溶液を混合させ、さらに分離剤を加えることを特徴とするマイクロカプセルの製造方法。

【請求項4】(a)セルロース類の水溶液を調製する工程、(b) (a)で調製した水溶液に生還活性物質を分散させる工程、(c)コポリマーの水溶液を調製する工程、(d)コポリマーの水溶液に(b)の分散液を混合して行うコアセルベースション工程、(e)分離剤を加えてマイクロカプセルを分離する工程を含むことを特徴とするマイクロカプセルの製造方法。

【請求項5】さらに分離剤を加えてセルロース類またはコポリマーを不溶化させる。請求項1または2に記載のマイクロカプセルの製造方法。

【請求項6】さらに(f)マイクロカプセル壁膜を硬化する工程を含む請求項4記載のマイクロカプセルの製造方法。

【請求項7】工程中で有機溶媒を全く使用しない。請求項1～6のいずれかに記載の製造方法。

【請求項8】セルロース類がカルボキシル基を有するセルロースである請求項1～4のいずれかに記載の製造方法。

【請求項9】セルロース類が、セルロースアセテートジチルアミノヒドロキシプロピルエーテル(CABP)、カルボキシメチルセルロース(CMC)、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート(HPMCAS)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートおよび酢酸フタル酸セルロース(CAP)からなる群より選択される1種または2種以上のセルロース類である。請求項1～4のいずれかに記載の製造方法。

【請求項10】セルロース類が、ヒドロキシプロピルメ

10

20

30

40

リマー、メタアクリル酸・アクリル酸ルーブチルコポリマー、メタアクリル酸コポリマー、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチルコポリマー、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーL、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS、エチレン・酢酸ビニルコポリマー、カルボキシビニルポリマー、ジメチルアミノエチルメタアクリレート・メチルメタアクリレートコポリマー、ビニルビロイドン・酢酸ビニルコポリマー、2-メチル-5-ビニルビリシンメチルアクリレート・メタアクリル酸コポリマーおよびメチルメタアクリレート・メタアクリル酸コポリマーからなる群より選択される1種または2種以上のコポリマーである、請求項1～4のいずれかに記載の製造方法。

【請求項13】コポリマーが、メタアクリル酸コポリマーである、請求項1～4のいずれかに記載の製造方法。

【請求項14】分離剤が、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウムおよび硫酸ナトリウムからなる群より選択される1種または2種以上の分離剤である、請求項3～5のいずれかに記載の製造方法。

【請求項15】ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートの水溶液をメタアクリル酸コポリマー水溶液中に分散させることを特徴とするマイクロカプセルの製造方法。

【請求項16】セルロース類の水溶液およびコポリマーの水溶液がともに塩基性である、請求項1～4のいずれかに記載の製造方法。

【請求項17】セルロース類の溶液濃度が、1～10重量%であり、コポリマーの溶液濃度が1～8重量%である。請求項1～4のいずれかに記載の製造方法。

【請求項18】セルロース類とコポリマーの重量比率が1：1、5～1：4である。請求項1～4のいずれかに記載の製造方法。

【請求項19】請求項1～18のいずれかに記載の製造方法により得られたマイクロカプセル。

## 【発明の詳細な説明】

【(りり〇！)】

【発明の属する技術分野】本発明は、相分離法によってマイクロカプセルを製造する方法に関するものであって、医薬品、食品等の分野において利用することができ

(3)

特開2000-33259

3

使用が不可欠であったため、生成物への残留性、環境汚染、経済性、作業上の安全性等に問題があった。また、有機溶剤・油性物質を使用すると、これらの除去・回収に時間がかかるという欠点があった。本発明に関連する従来技術としては、公知の陽イオン性マイクロカプセルの製法として例えばセルロースアセテート-フタレートのリン酸-水素ナトリウム水溶液に、堿剤(主薬)粉末を分散させた後、硫酸ナトリウムなどの無機塩を添加して、相分離を惹起せしめる方法が知られている(特開昭56-156214)。また、水性液の添加又は酸・塩基の添加による相分離によりマイクロカプセルを製造するに当たり、壁物質としてヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の1種以上を使用することを特徴とするマイクロカプセルの製造方法が知られている(特開昭63-287543)。

さらに、脱水による相分離によりマイクロカプセルを製造するに当たり、壁物質としてヒドロキシプロピルメチルセルロース等の1種以上を使用することを特徴とするマイクロカプセルの製造方法が知られている(特開昭63-287544)。これらの従来技術では工程中で有機溶媒を使用することが多いために、生成物への有機溶剤の残留性や環境汚染の問題、作業上の安全性の問題、またはこれらの事柄を回避するために必要とされる設備投資など産業上の問題が生じていた。なお、本発明と原理的に異なるものであるが、同様に2種類の高分子の水溶液を用いた系の相分離としてはゼラチン-アラビアゴム系とゼラチン-カルボキシメチルセルロース系が知られている(マイクロカプセルの新技術とその応用開発・応用実例、74p~83p、経営開発センター出版部発行(1978年))。

[0003]

【発明が解決しようとする課題】本願発明の目的は有機溶媒を全く使用せずにマイクロカプセルを製造する方法を提供することであり、別の目的としてはゼラチンを使用しない新規な複合コアセルベーション系を提供することにある。

[0004]

【課題を解決するための手段】本発明者は、種々の検討を行った結果、特定のセルロース類の水溶液と特定のコポリマーの水溶液を混合させることによって 全く有

10

20

30

40

4

ない液滴状態になることに着目し、マイクロカプセルの製法に応用したものである。

【0005】即ち、本発明は、(1)セルロース類の水溶液とコポリマーの水溶液を混合させて生じる相分離によるマイクロカプセルの製造方法、(2)互いに相容しないセルロース類とコポリマーについてそれぞれの水溶液を混合させることを特徴とするマイクロカプセルの製造方法、(3)セルロース類の水溶液とコポリマーの水溶液を混合させ、さらに分散剤を加えることを特徴とするマイクロカプセルの製造方法、(4)(a)セルロース類の水溶液を調製する工程、(b)(a)で調製した水溶液に生理活性物質を分散させる工程、(c)コポリマーの水溶液を調製する工程、(d)コポリマーの水溶液に(b)の分散液を混合して行うコアセルベーション工程、(e)分散剤を加えてマイクロカプセルを分離する工程を含むことを特徴とするマイクロカプセルの製造方法、(5)さらに分散剤を加えてセルロース類またはコポリマーを不溶化させる、(1)または(2)に記載のマイクロカプセルの製造方法、(6)さらに(f)マイクロカプセル壁膜を硬化する工程を含む(4)記載のマイクロカプセルの製造方法、(7)工程中で有機溶媒を全く使用しない、(1)~(6)のいずれかに記載の製造方法、(8)セルロース類がカルボキシル基を有するセルロースである(1)~(4)のいずれかに記載の製造方法、(9)セルロース類が、セルロースアセートジプロチルアミノヒドロキシプロピルエーテル(CAP)、カルボキシメチルセルロース(CMC)、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート(HPMCAS)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートフタレート、セルロースアセテートおよび酢酸フタル酸セルロース(CAP)からなる群より選択される1種または2種以上のセルロース類である、(1)~(4)のいずれかに記載の製造方法、(10)セルロース類が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートサクシネートである、(1)~(4)のいずれかに記載の製造方法、(11)コポリマーがカルボキシル基を有するコポリマーである(1)~(4)のいずれかに記

(4)

特開2000-33259

5

ノエチルメタアクリレート・メチルメタアクリレートコポリマー、ビニルピロリドン・酢酸ビニルコポリマー、2-メチル-5-ビニルビリジンメチルアクリレート・メタアクリル酸コポリマーおよびメチルメタクリレート・メタアクリル酸コポリマーからなる群より選択される1種または2種以上のコポリマーである、(1)～(4)のいずれかに記載の製造方法、(13)コポリマーが、メタアクリル酸コポリマーである、(1)～(4)のいずれかに記載の製造方法、(14)分離剤が、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウムおよび硫酸ナトリウムからなる群より選択される1種または2種以上の分離剤である、(3)～(5)のいずれかに記載の製造方法、(15)ヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレートまたはヒドロキシプロビルメチルセルロースアセテートサクシネットの水溶液をメタアクリル酸コポリマー水溶液中に分散させることを特徴とするマイクロカプセルの製造方法、(16)セルロース類の水溶液およびコポリマーの水溶液がともに塩基性である、(1)～(4)のいずれかに記載の製造方法、(17)セルロース類の溶液濃度が1～10重量%であり、コポリマーの溶液濃度が1～8重量%である、(1)～(4)のいずれかに記載の製造方法、(18)セルロース類とコポリマーの質量比率が1：0.5～1：4である、(1)～(4)のいずれかに記載の製造方法、および(19)(1)～(18)のいずれかに記載の製造方法により得られたマイクロカプセルに関するものである。

(0006) 本願発明により、生成物への有機溶剤の残留性や環境汚染の問題、作業上の安全性の問題、またはこれらの弊病を回避するために必要とされる設備投資など産業上の問題が解決され、経済的に有利な製法である。本願発明によれば、本発明のマイクロカプセルの製法では、袖状の生理活性物質または油に溶解させた生理活性物質の粉末化が容易になる。本願発明によれば、内包される生理活性物質の酸性条件下での溶解性の制御が可能となる。本願発明によれば、コアセルベーション工程中の加熱操作が不要であり、工業的に有利である。本願発明によれば、ゼラチンを使用しない新規な複合コアセルベーション系が提供される。本願発明によれば、複合コアセルベーション法の使用により、単純コアセル

10

20

30

40

5

を加えた6つ)の工程からなる方法等が挙げられる。

(a) セルロース類の水溶液を調製する工程

(b) (a)で調製した水溶液に生理活性物質を分散させる工程

(c) コポリマーの水溶液を調製する工程

(d) (c)の水溶液に(b)の分散液を混合して行なうコアセルベーション工程

(e) 分離剤を加えてマイクロカプセルを分離する工程

(f) 要すれば、マイクロカプセル壁膜を硬化する工程

【0008】本願発明の(a)セルロース類の水溶液を調製する工程において使用されるセルロース類としては、医薬品や食品として使用するに際し毒性がなければ特に制限されないが、カルボキシル基(エステル型も含む)を有するセルロース類が好ましい。また、これらのセルロースとしては、蒸留水に溶けなくても、塩基性(例、水酸化ナトリウム水溶液等)または酸性(例、塩酸等)水溶液に溶ければ足りるが、特に水溶性のセルロース類が好ましい。具体的には、例えば、セルロースアセテートシブチルアミノヒドロキシプロピルエーテル(CABP)、カルボキシメチルセルロース(CMC)、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレート(HPMCP)、ヒドロキシプロビルメチルセルロースアセテートサクシネット(HPMCAS)、ヒドロキシプロビルメチルセルロースアセテートフタレート、セルロースアセテート、酢酸フタル酸セルロース(CAP)等が挙げられる。

【0009】ヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレートにはメチルまたはフタル酸の置換度の異なるヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレート200731とヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレート220824(日本薬局方13改正)があるが、いずれでも良い。ヒドロキシプロビルメチルセルロースアセテートサクシネットについても置換度の異なるタイプがあるが、いずれても良い。

【0010】本願発明の(a)セルロース類の水溶液を調製する工程において、セルロース類の水溶液は好ましくは塩基性水溶液として調製される。例えば、水酸化ナトリウム溶液でpH7.1～pH11.0程度、好ましくはpH7.5～pH9程度に調製する。また、そのセ

(5)

特開2000-33259

7

ただし、塩基性の水溶液中で極端に安定の悪い化合物は本発明では原理上困難である。

【0012】上記の生理活性物質として、例えば、生理活性を有するペプチドまたは蛋白、ビタミン類、解熱剤、鎮痛剤、消炎剤、抗潰瘍剤、強心剤、抗凝固剤、止血剤、骨吸収抑制剤、血管新生抑制剤、抗うつ剤、抗眩暈剤、鎮咳去痰剤、筋弛緩剤、抗てんかん剤、抗アレルギー剤、不整脈治療剤、血管拡張剤、降圧利尿剤、糖尿病治療剤、抗結核剤、ホルモン剤、麻薬拮抗剤等が挙げられる。

【0013】上記生理活性を有するペプチドまたは蛋白としては、例えば、アンジオテンシン、インスリン、インスリン様成長因子、インターフェロン- $\alpha$ 、インターフェロン- $\beta$ 、インターフェロン- $\gamma$ 、インターロイキン-1、インターロイキン-2、インターロイキン-2レセプター調節因子、インターロイキン-3、ウロキナーゼ、エリスロポエチン、エンケファリン、エンドセリン結合作用を有するペプチドまたは蛋白、エンドルフィン- $\alpha$ 、エンドルフィン- $\beta$ 、エンドルフィン- $\gamma$ 、塩化リゾチーム、黄体形成ホルモン、オキソシトシン、ガストリン、カリクレイン、カルシトニン、癌破壊因子、胸腺液性因子、キョウトルフィン、クラス選択性サブレッサー因子、グラミシシン、グルカゴン、血液凝固因子の第VIII因子、第IX因子、血中胸腺因子、抗菌性蛋白質（例、アカシン等）、抗腫瘍性蛋白質（例、L-アスパラギナーゼ、ネオカルチノスタチン等）、甲状腺刺激ホルモン、甲状腺ホルモン放出ホルモン、骨形成因子、ゴナドトロピン、ゴナドリベリン、コリスチン、コルチコリベリン、コレシストキニン、コロニー刺激因子、細胞障害性Tリンパ球分化因子、細胞障害性Tリンパ球誘導因子、細胞増殖因子、サイモシン、サイモスチムリン、サイモトイエチン、サブスタンスP、腫瘍壞死因子（TNF）、上皮増殖因子T細胞増殖因子、神経栄養因子、神経成長因子、スクトフォビン、スーパーオキシドシヌムターゼ（SOD）、成長ホルモン、セクレチン、ゼノブシン、セルレイン、ソマトスタチン、ソマトメチン、ソマトリベリン、ダイノルフィン、タフトシン、蛋白質分解酵素類（例、去疲剤類、カテプシン類等）、チロリベリン、テッシュ・プラスミノーゲン・アクチベータ、T細胞代替因子 トロンボポエチン ニューロテンシ

10

20

30

30

40

8

【0014】ビタミン類としては、例えば、ビタミンA油、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンB12、ニコチン酸アミド、パンテン酸カルシウム、ビタミンC、ビタミンD2、ビタミンE、ビタミンK等が挙げられる。

【0015】その他としては、アイコサペンタエートエチル、アクチノマイシンD、アシクロビル、アジメキシン、アスピリン、アズスレオナム、アセタゾラミドナトリウム、アセトアミノフェン、アセトヘキサミド、アセトメナフトン、アドリアマイシン、アドレノクロムモノアミノグアニジンメタンスルホン酸、アミカシン、 $\epsilon$ -アミノカプロン酸、アミノフィリン、アルブロスタジル、アリルイソプロピルアセチル尿素、アルトレタミン、アムフェナック、アンビシリン、イソニアジド、イソプロピルアンチビリン、イブプロフェン、イホスファミド、イミプラミン、インドメタシン、ウリナスタチン、エトサクシミド、エナント酸エメタスチン、エストリオール、エビチオスタノール、エリスロマイシン、エタンプトール、塩化ツボクラリン、塩酸アルブレノロール、塩酸アロクラマイド、塩酸イソプロテレノール、塩酸エチレフリン、塩酸エホニシビン、塩酸オキシテトラサイクリン、塩酸オキシフェドリン、塩酸オキシブレノロール、塩酸オンダンセトロン、塩酸エカラシン、塩酸エフェドリン、塩酸グラニセトロン、塩酸クレミゾール、塩酸クロコナゾール、塩酸クロニシン、塩酸クロフェジアノール、塩酸クロルジアゼボキシド、塩酸クロルプロマジン、塩酸コカイン、塩酸ジサイクロミン、塩酸ジセチアミン、塩酸ジフェニルピラリン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸シルチアゼム、塩酸ダウノルビシン、塩酸ツロブテロール、塩酸テトラサイクリン、塩酸デラブリル、塩酸ドキシサイクリン、塩酸ドキソルビシン、塩酸ドバミン、塩酸ドブタミン、塩酸トラゾリン、塩酸トリペレナミン、塩酸ナロキソン、塩酸ナロルフィン、塩酸ニカルシビン、塩酸ノスカビン、塩酸パンコマイシン、塩酸ヒスチジン、塩酸ビラルビシン、塩酸フェンフォルミン、塩酸ブフォルミン、塩酸フラボキサート、塩酸プロトキロール、塩酸プロブランロール、塩酸プロメタジン、塩酸フラボキサート、塩酸ベネキサートベータデクス、塩酸ビコベリダミン、塩酸ブフェトロール、塩酸ベチシン 塩酸マプロチリン、塩酸メカミルアミ

(5)

特開2000-33259

9

ゾールスルホン酸ナトリウム、クロミブラミン、クロフィブラーート、クロペラスチン、クロルプロパミド、ケトプロフェン、合成ヒドロタルサイト、コハク酸ブレドニゾロンナトリウム、コルヒチン、酢酸クロルプロマジン、酢酸クロロマジノン、酢酸ユルチゾン、酢酸ブレドニゾロン、酢酸ヘキセストロール、酢酸ベタメタゾン、サリチルアミド、サリチル酸ナトリウム、駆化マグネシウム、シアゾキシド、シアゼバム、ジキトキシン、ジクロフェナックナトリウム、シクロフォスファミド、シソマイシン、シノキザシン、シベカシン、ジビリダモール、ジフルニナル、ジブロビオン酸ベタメタゾン、臭化水素酸デキストロメトルファン、臭化ネオスチグミン、臭化パンクロニウム、臭化メチルスコボラミン、酒石酸レボルファノール、酒石酸レバロルファン、硝酸イソソルビド、硝酸ミコナゾール、シトシンアラビノシド、シロスタゾール、シンナリジン、シンバスタチン、スプロフェン、スルビリン、スルファゼシン、スルファメトキサゾール、スルフィンピラゾン、スリンダック、セファクロル、セファゾリン、セファマンドールナトリウム、セファレキシン、セファロチン、セファロリジン、セフィキシチン、セフォタキシム、セフォチアム、セフォベラゾン、セフスロジン、セフチゾキシム、セフチブテン、セフメノキシム、セフメタゾール、ゾテビン、チエナマイシン、チオテバ、チカルシリン、チクロビジン、チラクターゼ、テオフィリン、テオフィロール、テガフルール、デキサメタゾン、テストステロン、テセロイキン、テトラヒドロフリル-5-フルオロウラシル、テルフェナジン、トブラマイシン、トラザミド、トランニラスト、トラビシル、トラネキサム酸、トランスバイオキシカンファー、トリクロルメチアシド、トリフロベラジン、トリメトブリム、トルフェナム酸、トロンビン、トロンボプラスチン、ナプロキセン、ニトラゼバム、ニトログリセリン、ニフェジピン、ネダプラチニン、ネオカルチノスタチン、ノキシブチリン、ノルエチステロン、ノルフロキサシン、バイカレイン、パラアミノサリチル酸ナトリウム、バミコグレル、ハロベリドール、バンテノール、バントテン酸カルシウム、ビンバニール、ビペラシリン、ビロキシカム、ビンドロール、フェニトイナントリウム、フェナセチン、フェノパリン、フェノバルビタール、フェノプロフェンカルシウム フェノールフタ

10

10

ム、ホスホマイシン、マイトマイシンC、マレイン酸クロルフェニラミン、マレイン酸トリミブラミン、マレイン酸プロクロルベラシン、マレイン酸レボメプロマジン、無水カフェイン、メシル酸ガベキサート、メシル酸ジメトチアジン、メシル酸プロクロルベラシン、メシル酸プロモクリブチン、メストラノール、メスナ、メソトレキセート、メダゼバム、メタンスルホン酸ブリジノール、メチマゾール、メチルドバ、メチレンジサリチル酸プロメタシン、メチル硫酸ネオスチグミン、メトクロプロミド、メトフォルミン、メトロニダゾール、メナシオニン亜硫酸水素ナトリウム、メビチオスタン、メフェナム酸、モキソラクタム、吉草酸ベタメタゾン、リビドマイシン、リン酸コデイン、ラウリル硫酸プロピオノン酸エリスロマイシン、ラタモキセフナトリウム、リシノブリル、リファンビシン、リマプロスト、硫酸アトロビン、硫酸ゲンタマイシン、硫酸サルブタモール、硫酸セフピロム、硫酸テルブタリン、硫酸バメタン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンデシン、硫酸ビンブラスチン、硫酸フェヌルジン、硫酸フラジオマイシン、硫酸モルヒネ、リン酸ジヒドロコデイン、リン酸コデイン、リン酸ヘキセストロール、リン酸ベタメタゾンナトリウム、レバミゾール、レンチナン、ロキソプロフェンナトリウム、ロリテトラサイクリン等が挙げられる。

20

【0016】本発明のマイクロカプセルに内包される物質としては、固体状、半固体状または液体状のいずれであってもよい。固体状物質としては、デンブン、無機塩等が挙げられる。半固体状物質としては、モノグリセライド等が挙げられる。また、液体状物質としては、ビタミンA、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンK等の脂溶性または水難溶性ビタミン類、動物油、植物油、鉱物油、合成油等が挙げられる。また、脂溶性、水溶性等は問わない。本発明に使用できる脂溶性の物質としては、例えば、プロポリールが挙げられる。本発明に使用できる水溶性の物質としては、例えば、アルブミン(FITC-A1bumin)が挙げられる。本発明に使用できる油状の物質としては、例えば、d1-α-トコフェロールが挙げられる。

30

【0017】本発明のマイクロカプセルの製法では、油状の生理活性物質または油に溶解させた生理活性物質の粉末化が可能である。また、牛乳活性物質の粉碎条件下

(7)

11

ルベーション工程等をよりよく行うために、酸・塩基、水性液（例、蒸留水、高分子電解質水溶液等）等を添加して調節してもよい。

【0019】本願発明の（c）コポリマーの水溶液を調製する工程において使用するコポリマーとしては、医薬品や食品として使用するに際し毒性がないものであれば特に限定されないが、例えば、アクリル系ポリマー、ビニル系ポリマー等が挙げられる。好みしくは、カルボキシル基（エステル型も含む）を有するコポリマーである。また、これらのコポリマーとしては、蒸留水に溶けなくても、塩基性（例、水酸化ナトリウム水溶液等）または酸性（例、塩酸等）水溶液に溶ければ足りるが、特に水溶性のコポリマーが好みしい。具体的には、例えば、メチルビニルエーテル-無水マレイン酸コポリマー、エチレン-無水マレイン酸コポリマー、ステレン-無水マレイン酸コポリマー、アクリル酸エステルポリマー、メタアクリル酸エステルポリマー、メタアクリル酸・アクリル酸-*n*-ブチルコポリマー、メタアクリル酸コポリマー、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチルコポリマー、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー-L、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー-RS、エチレン・酢酸ビニルコポリマー、カルボキシビニルポリマー、ジメチルアミノエチルメタアクリレート・メチルメタアクリレートコポリマー、ビニルビロドン・酢酸ビニルコポリマー、2-メチル-5-ビニルビリシンメチルアクリレート・メタアクリル酸コポリマーおよびメチルメタクリレート・メタアクリル酸コポリマー等が挙げられる。

【0020】本願発明の（c）コポリマーの水溶液を調製する工程において、コポリマーの水溶液は好みしくは塩基性水溶液として調製される。例えば、水酸化ナトリウム溶液でpH 7.1～pH 11程度、好みしくはpH 7.5～pH 9程度に調製する。また、そのコポリマーの溶液濃度（添加量）としては、医薬品や食品として使用するに際し毒性がなければ特に制限されないが、コアセルベーション生成のため特に制限され、適宜選択される。例えば、1～8重量%程度が好みしい。より好みしくは4～7重量%である。

【0021】（d）の（c）の水溶液に（i）の分散液を混合して行うコアセルベーションの生成する条件と、

特開2000-33259

12

在しており、この点で通常のコンプレックス・コアセルベーション法と異なる。さらに、本発明ではコアセルベーション工程での温度は特に限定されず、40℃以上の高温が要求されるということはない。

【0022】本明細書で「互いに相溶しない」とは、2種類の高分子水溶液が均一には溶け合わず、一方の液体が他方の液体の中に分散している（いわば液/液分散している）状態になり、例えばコロイド状の液相が液滴状となって存在することをいう。本発明に使用するセルロース類とコポリマーには、特定の好みしい組み合わせが存在すると考えられ、セルロースがヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートであるときは、コポリマーはメタアクリル酸コポリマーが特に好みしい。

【0023】本発明のマイクロカプセルの製造方法では、マイクロカプセルは平均直径1～1000μmの球形または紡錘形の粒子として得られる。なお、本明細書中で「マイクロカプセル」としては、本発明と同様の工程を経て調製されれば特に限定されず、それがマイクロカプセル、ナノカプセル等と名称はいずれであっても本発明の「マイクロカプセル」に包含される。例えば、本明細書の実施例の製法で調製されたマイクロカプセルは、アルブミンで平均直径が例えば、約10～100ミクロン、プロポコールおよびトコフェロールで約100～500ミクロンの球形または紡錘形の粒子である。

【0024】（e）分離剤を加えてマイクロカプセルを分散する工程で使用する分離剤としては、医薬品や食品として使用するに際し毒性がなければ特に限定されない。例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、硫酸ナトリウム等が挙げられる。これらの分離剤の添加量としては、セルロース類やコポリマー等の種類により異なるが、水溶液全体に対して3～20重量%である。

【0025】本発明のマイクロカプセルの製造方法では既に生成したマイクロカプセルの表面をさらに強化するために、（†）マイクロカプセル壁膜を硬化する工程を必要に応じて導入することができる。ゼラチンを使用した場合の通常の硬化剤（不溶化剤）としては、一般的にアルデヒド類 ジケトン類 エポキシド類、醇酸水物・

(8)

特開2000-33259

13

(例、マレイン酸誘導体、ポリビニルベンゼンスルホン酸、リグニスルホン酸、セルロース類、アクリル酸コポリマー類等)を添加しておいて、硬化工程でのカプセル同士の凝集または凝結を防止する方法が知られているが、本願発明では(c)のコポリマーがその役割を果たしているとも考えられる。また、ゼラチンーアラビアゴム複合コアセルベーション系においてコアセルベートの収率を増すために、フェノール誘導体、ポリアクリル酸誘導体、ナフタレンスルホン酸ホルマリン縮合物、カルボキシメチルセルロース等をアラビアゴムと共に使用する方法が知られているが、本願発明においても、コポリマーの他に適宜任意の添加剤を使用してもよい。

【0027】本発明の製法ではいずれかの工程中を利用して、セルロース類やコポリマーの他に、場合によっては多価アルコール、界面活性剤等の物質を配合することもできる。これらも医薬品や食品として使用される際に毒性がないものであれば特に限定されない。多価アルコールとしては、例えば、グリセリン、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタンジオール等が挙げられる。界面活性剤としては、例えば、この種の当業者が通常使用するアニオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤、両性界面活性剤、非イオン性界面活性剤等が挙げられる。

## 【0028】

【実施例】本発明を以下の実施例によりさらに詳しく説明する。ただし、本発明はこれに限定されるものではない。

【0029】(実施例1)ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート220824(HP-50:信越化学)の5gを、1Nの水酸化ナトリウム溶液9.6mlと水70mlを混台した液に溶解させてE液とした。H液の15mlに、中鎖脂肪酸エステル(ODO:日清製油)1mlに溶解したプロピコール(シグマ社)50mgを加え、シリバーソン製乳化装置で混台させた。別にメタアクリル酸コポリマー(Eudragit L:ロームファーマ社)の5gを、1Nの水酸化ナトリウム溶液28mlと水50mlを混台した液に溶解させてE液とした。E液の16mlに塩化ナトリウム4.4gを溶解させ、マグネチックスターラーで搅拌しながら、先の中鎖脂肪酸エステルを混台させたH液を加えた。さらに塩化ナトリウム0.5gを加えた。これをマグネチックスターラーで搅拌(300rpm)中の33w/v%塩化ナトリウム溶液100ml中に徐々に滴下した。しばらく搅拌後、滤紙を用いて過過し、33w/v%塩化ナトリウム溶液50mlで洗浄した。滤紙上物を、マグネチックスターラーで搅拌中の0.05Nの塩酸入り33w/v%塩化ナトリウム溶液50ml中に投入、分散させた。これを再過過し、0.05N醋酸50mlで洗浄後乾燥させて、マイクロカプセルを得た。

【0030】(実施例2)H液の15mlに、中鎖脂肪酸エステル1.5mlに溶解したプロピコール(シグマ社)150mgを加え、シリバーソン製乳化装置で混台させた。別にE液の16mlに塩化ナトリウム4.7gを溶解させ、マグネチックスターラーで搅拌しながら、先の中鎖脂肪酸エステルを混合させたH液を加えた。さらに塩化ナトリウム0.35gを加えた。これをマグネチックスターラーで搅拌中の33w/v%塩化ナトリウム溶液(マンニトール(和光純業)5gとポリソルベート80(日光ケミカルズ)の3%)を含有)100ml中に徐々に滴下した。しばらく搅拌後、滤紙で過過し、33w/v%塩化ナトリウム溶液50mlで洗浄した。滤紙上物を、マグネチックスターラーで搅拌中の0.05Nの塩酸入り33w/v%塩化ナトリウム溶液50ml中に投入、分散させた。これを再過過し、0.05N醋酸50mlで洗浄後乾燥させて、マイクロカプセルを得た。

【0031】(実施例3)H液の15mlに、中鎖脂肪酸エステル1.5mlに溶解したプロピコール(シグマ社)150mgを加え、シリバーソン製乳化装置で混台させた。別にE液の16mlに塩化ナトリウム4.7gを溶解させ、マグネチックスターラーで搅拌しながら、先の中鎖脂肪酸エステルを混合させたH液を加えた。さらに塩化ナトリウム0.35gを加えた。これをマグネチックスターラーで搅拌中の33w/v%塩化ナトリウム溶液(マンニトール(和光純業)5gを含有)100ml中に徐々に滴下した。しばらく搅拌後、滤紙で過過し、33w/v%塩化ナトリウム溶液50mlで洗浄した。滤紙上物を、マグネチックスターラーで搅拌中の0.05Nの塩酸入り33w/v%塩化ナトリウム溶液50ml中に投入、分散させた。これを再過過し、0.05N醋酸50mlで洗浄後乾燥させて、マイクロカプセルを得た。

【0032】(実施例4)ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット(HPMCAS-LF(信越A QOAT):信越化学)の2gを、1Nの水酸化ナトリウム溶液3mlと水30mlを混合した液に溶解させてA液とした。A液の15mlに、中鎖脂肪酸エステル(ODO:日清製油)1.5mlに溶解したプロピコール(シグマ社)100mgを加え、シリバーソン製乳化装置で混台させた。別にE液の16mlに塩化ナトリウム0.8gを溶解させ、マグネチックスターラーで搅拌しながら、先の中鎖脂肪酸エステルを混合させたA液を加えた。さらに塩化ナトリウム0.4gを加えた。これをマグネチックスターラーで搅拌中の33w/v%塩化ナトリウム溶液100ml中に徐々に滴下した。しばらく搅拌後、滤紙で過過し、33w/v%塩化ナトリウム溶液50mlで洗浄した。滤紙上物を、マグネチックスターラーで搅拌中の0.05Nの塩酸入り33w/v%塩化ナトリウム溶液50ml中に投入、分散させた。これを再過過し、0.05N醋酸50mlで洗浄後乾燥させて、マイクロカプセルを得た。

「ハハウカ」(中止記入)、(内閣府)、(内閣府)、(内閣府)

(10)

特許 2000-33259

17

の含有率8.8%、薬物回収率39%の値を得た。得られたマイクロカプセル2mgを日本薬局方第1液2mlで溶出した結果、1時間で5%しか溶出されなかった。一方、日本薬局方第2液では15分で100%溶出した。

【0043】(試験例6) 実施例8のマイクロカプセルを0.1N水酸化ナトリウム溶液で溶解後、n-ヘキサンを加えて抽出・希釈した。n-ヘキサン層の波長297nmのUV吸収を測定して(自己分光光度計320形:日立)、dl- $\alpha$ -トコフェロールを定置した結果、薬物含有率42%、薬物回収率59%の値を得た。得られたマイクロカプセル5mgを日本薬局方第1液1mlで溶出した結果、1時間で72%溶出した。一方、日本薬局方第2液では15分で100%溶出した。

【0044】(試験例7) 実施例9のマイクロカプセル \*

18

\* を日本薬局方第2液で溶解し、励起波長497nm、測定波長520nmの蛍光測定を行い(F-4010形分光蛍光高度計:日立)、フルオレセイン インチオシニアート アルブミンの含有率6.4%、薬物回収率42%の値を得た。得られたマイクロカプセル2mgを日本薬局方第1液2mlで溶出した結果、1時間で6.9%しか溶出されなかった。一方、日本薬局方第2液では15分で100%溶出した。

【0045】

【発明の効果】マイクロカプセルの製造工程中で有機溶媒を全く使用しなくてもよいために、生成物への有機溶剤の残留性や環境汚染の問題、作業上の安全性の問題、またはこれらの事柄を回避するために必要とされる設備投資など産業上の問題が解決される。

---

フロントページの続き

F ターム(参考) 4B048 PE10 PQ10 PS01 PS13 PS17  
PS20  
4C076 AA62 CC11 DD23 DD24 DD30  
DD45 EE03H EE04H EE07H  
EE09H EE10H EE12H EE15H  
EE16H EE32H EE33H EE48H  
FF57 GG30  
4G005 AA01 AB14 AB15 AB23 BA05  
BB04 BB24 DA04W DA13W  
DA14W DB05X DB13Z DB14Z  
DB21X DB23X DC32X DD04Z  
DD08Z DD12Z DD56Z DD58Z  
DD59Z DD60Z DD63Z DD67Z  
DE01X DE02X EA01 EA03